



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 233/84
C 07 D 405/00
A 61 K 31/415

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

643 834

⑳ Gesuchsnummer: 1475/78

㉓ Inhaber:
E.I. Du Pont de Nemours & Company,
Wilmington/DE (US)

㉔ Anmeldungsdatum: 09.02.1978

㉖ Priorität(en): 09.02.1977 US 767219
05.01.1978 US 865831

㉗ Erfinder:
Saul Carl Cherkofsky, Wilmington/DE (US)
Thomas Ray Sharpe, Wilmington/DE (US)

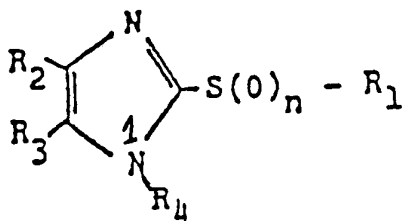
㉘ Patent erteilt: 29.06.1984

㉚ Patentschrift
veröffentlicht: 29.06.1984

㉛ Vertreter:
R. A. Maspoli, R. Siebert, Patentanwälte, Zürich

⑤④ Imidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese, als entzündungshemmende Wirkstoffe, enthaltende Arzneimittel.

⑤⑦ Die neuen Imidazolderivate haben die Formel



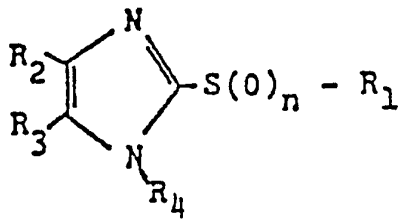
R₁ bis R₄ und n sind im Patentanspruch 1 definiert.

Zur Herstellung der genannten Imidazolderivate wird von entsprechenden Verbindungen ausgegangen, die in 1-Stellung unsubstituiert sind.

Die neuen Verbindungen weisen entzündungshemmende, speziell antiarthritische Aktivitäten auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Imidazolderivate der Formel

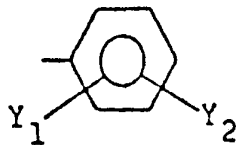


worin

$n = 0, 1$ oder 2 ;

$R_1 = C_1-C_6$ -Alkyl, Allyl, Vinyl, $-CH_2COOH_3$, $-CH_2S(O)_mCH_3$, worin $m = 0, 1$ oder 2 ; einfach und mehrfach halogeniertes C_1-C_4 -Alkyl;

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sind =

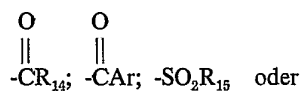
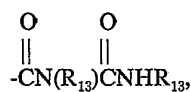
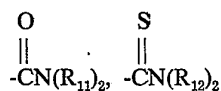
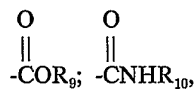


worin Y_1 und Y_2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, Cl, F, CF_3 , NH_2 , $-N(CH_3)_2$, NO_2 , CH_3S , CH_3SO_2 stehen oder gemeinsam eine Dioxymethylenbrücke bilden mit der Massgabe, dass, wenn R_1 für C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_4 -Halogenalkyl, wobei das Halogen in 3- oder 4-Stellung substituiert ist, Allyl oder Acetonyl steht, Y_1 und Y_2 nicht beide Wasserstoff sein können;

$R_4 = C_1-C_6$ -Alkyl, Allyl, $CH_2CH_2N(R_5)_2$, $-CHOR_7$,
 $\begin{array}{c} | \\ R_6 \end{array}$

2-Tetrahydropyranyl,

2-Tetrahydrofuranyl,



$-SO_2Ar$, worin

$R_5 =$ Methyl oder Äthyl,

$R_6 =$ H oder Methyl,

$R_7 = C_1-C_3$ -Alkyl, Benzyl, $-CH_2CH_2OCH_3$ oder $-CR_8$,

$R_8 = C_1-C_4$ -Alkyl oder Benzyl,

$R_9 = C_1-C_4$ -Alkyl oder Benzyl,

$R_{10} = C_1-C_6$ -Alkyl,

$R_{11} =$ H, Methyl oder Äthyl,

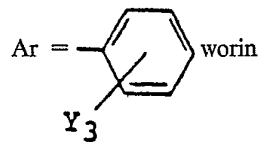
$R_{12} =$ H, Methyl oder Äthyl,

$R_{13} = C_1-C_6$ -Alkyl,

$R_{14} = C_1-C_6$ -Alkyl,

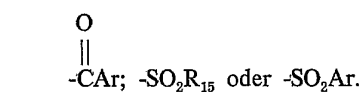
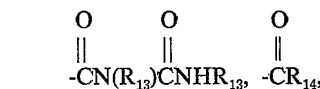
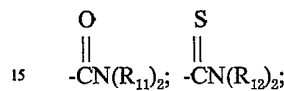
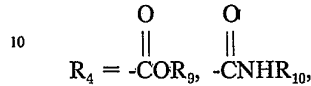
$R_{15} = C_1-C_4$ -Alkyl,

2



$Y_3 =$ H, F, Cl, Br, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder Nitro,

mit der Massgabe, dass n für 0 stehen muss, wenn



2. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 für $-CF_2CF_2H$ oder $-CF_3$ steht.

3. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

30 zeichnet, dass R_2 und R_3 unabhängig für stehen, worin

Y_1 für H, Cl oder F steht.

4. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 für Alkoxycarbonyl, Alkoxyethyl, Benzylloxymethyl oder Pivaloyloxymethyl steht.

5. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass n den Wert 1 oder 2 hat.

6. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 eine Gruppe der Formel $-CF_2CF_2H$ ist

und R_2 und R_3 unabhängig für stehen,

worin

Y_1 für H, Cl oder F steht, und

R_4 für Alkoxycarbonyl, Alkoxyethyl, Benzylloxymethyl oder Pivaloyloxymethyl steht.

7. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R_1 für CF_3 steht,

35 R_2 und R_3 unabhängig für stehen,

worin

$Y_1 =$ H, Cl oder F und

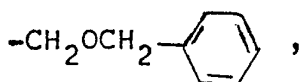
R_4 für Alkoxycarbonyl, Alkoxyethyl, Benzylloxymethyl oder Pivaloyloxymethyl steht.

8. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens einer der Reste R_2 und R_3 eine

65 Gruppe der Formel ist, worin Y_1 ein

C_1-C_4 -Alkoxyrest ist.

9. Imidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 eine Gruppe der Formel



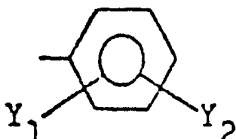
2-Tetrahydropyranyl, 2-Tetrahydrofuranyl oder $-\text{SO}_2\text{Ar}$ ist.

10. Imidazolderivate nach Anspruch 1, worin

$n = 0, 1$ der 2,

$R_1 = \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl, Allyl, Vinyl, } -\text{CH}_2\text{COOH, } -\text{CH}_2\text{S(O)}_m\text{CH}_3$, worin $m = 0, 1$ oder 2; einfach und mehrfach halogenierte $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylreste}$,

R_2 und R_3 die gleich oder verschieden sind, für



stehen, worin Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy, C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl, Cl, F, CF}_3$, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , $\text{CH}_3\text{S-}$ oder $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$ stehen oder gemeinsam eine Dioxymethylenbrücke bilden, $R_4 = \text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl, Methoxymethyl, Benzylloxymethyl, Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl}$ oder 2-Tetrahydropyranyl mit der Massgabe, dass, wenn R_1 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl, C}_3\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, dessen Halogenatom in 3- oder 4-Stellung substituiert ist, Allyl oder Acetonatyl steht, Y_1 und Y_2 nicht beide Wasserstoff sein können.

11. Imidazolverbindung nach Anspruch 1:

1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol,

4,5-Diphenyl-1-äthoxycarbonyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol,

1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenyl-2-1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol,

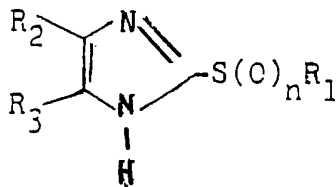
4,5-Diphenyl-1-(2-tetrahydropyranyl)-2-trifluormethylthioimidazol,

1-Äthoxycarbonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol,

1-Äthoxycarbonyl-4-(oder 5)-(4-fluorphenyl)-5-(oder 4)-phenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol oder

4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1-(pivaloyloxymethyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol.

12. Verfahren zur Herstellung der Imidazol-Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



in der n, R_1, R_2 und R_3 die oben genannten Bedeutungen haben, mit

a) einer Verbindung der Formel $R_4'X$, worin R_4' für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, Allyl, CH}_2\text{CH}_2\text{N(R}_5)_2, -\text{CH}_2\text{OR}_7$,

$-\text{COR}_9, -\text{CN(R}_{11})_2, -\text{CN(R}_{12})_2$, 2-Tetrahydrofuranyl,

$-\text{CR}_{14}, -\text{C-Ar, } -\text{SO}_2\text{R}_{15}$ oder $-\text{SO}_2\text{Ar}$ steht, worin X für Chlor,

Brom oder Jod steht,

b) Dihydropyran,

c) R_{10}NCO ,

d) $(\text{R}_{14}\text{C})_2\text{-O}$ oder

e) $\text{R}_5, \text{R}_7, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, \text{R}_{12}, \text{R}_{14}, \text{R}_{15}$ und Ar die oben genannten Bedeutungen haben, zur Umsetzung bringt.

13. Verwendung mindestens eines Imidazolderivates nach Anspruch 1 in einer antiarthritisch wirksamen Menge in pharmazeutischen Präparaten zusammen mit geeigneten Trägern.

15

Die Erfindung betrifft neue Imidazole.

Die US-PS 3 707 475 beschreibt entzündungshemmende 4,5-diaryl-2-substituierte Imidazole.

In den US-PSEN 3 505 350 und 3 651 080 werden entzündungshemmende 4-alkyl-5-aryl-1-substituierte 2-Mercaptoimidazole und 4-alkyl-2-alkylthio-5-aryl-1-substituierte Imidazole beschrieben.

K. Zauer und Mitarbeiter beschreiben in Chem. Ber. 106 (1973) 1638 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-methylthioimidazol und 4,5-Bis(4-chlorphenyl)-2-methylthioimidazol, geben jedoch keine Verwendung an.

Eine Anzahl von Veröffentlichungen, z.B. Current Sci. India 17 (1948) 184-185 und Acta. Chem. Acad. Sci. Hung. 79(2) (1973) 197-212, beschrieben 2-(Subst.-thio)-4,5-diphenylimidazole und 1-Methyl-2-(subst.-thio)-4,5-diphenylimidazole mit Substituenten wie Methyl, Propyl, Allyl und Acetonatyl.

Es besteht unverändert ein Bedürfnis für sichere, unbedenkliche und wirksame entzündungshemmende Mittel. Die Entzündung ist ein Krankheitsprozess, der durch Rötung, Fieber, Schwellung und Schmerz gekennzeichnet ist. Arthritis in ihren verschiedenen Formen ist die häufigste, chronischste und schwerste der Entzündungskrankheiten. Traumatische Verletzungen und Infektionen sind ebenfalls von Entzündungen begleitet. Häufig werden entzündungshemmende Medikamente für ihre Behandlung verwendet. Der Nutzen der meisten handelsüblichen entzündungshemmenden Mittel ist durch Toxizität und nachteilige Nebenwirkungen, z.B. Veränderungen in den Blutzellen und im Zentralnervensystem, begrenzt. Adrenokortikale Steroide rufen Magenreizung und Unterdrückung der normalen Adrenalfunktion hervor.

Die Erfindung ist das Ergebnis von Bemühungen, neue Antiarthritik-Verbindungen mit guter entzündungshemmender Wirkung und minimalen Nebenwirkungen zu entwickeln, die bei der Behandlung von Arthritis wirksamer als die zur Zeit verfügbaren Medikamente sein könnten.

Ausser der entzündungshemmenden Wirkung zeigten einige Verbindungen gemäss der Erfindung auch analgetische Wirkung bei Versuchen. Diese zusätzliche Eigenschaft ist bei der Behandlung von Arthritis oder verwandten Krankheiten erwünscht, jedoch können diese Verbindungen lediglich zur Schmerzlinderung verwendet werden.

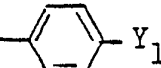
Darüber hinaus sind einige Verbindungen gemäss der Erfindung wertvoll als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen, die ebenfalls entzündungshemmende und/oder analgetische Wirkung aufweisen (siehe die US-Patentanmeldung Nr. 779 805 der Anmelderin vom 13.3.1977).

Gegenstand der Erfindung sind Imidazolderivate der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittelzubereitungen insbesondere für die Be-

1-Äthoxycarbonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol,

1-Äthoxycarbonyl-4-(oder 5)-(4-fluorphenyl)-5-(oder 4)-phenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1-(pivaloyloxymethyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol.

Bevorzugt wegen ihrer analgetischen Wirkung werden Verbindungen, in denen wenigstens einer der Reste R_2 und

R_3 für  steht, worin $Y_1 = C_1-C_4$ -Alkoxy.

Bevorzugt als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer entzündungshemmender und/oder analgetischer Verbindungen, worin R_4 für H steht, werden Verbindungen, in denen $R_4 = -CH_2OCH_2C_6H_5$, 2-Tetrahydropyranyl, 2-Tetrahydrofuranyl oder $-SO_2Ar$.

Synthese

Verbindungen, die in 1-Stellung unsubstituiert sind (R_4 in Formel I würde H sein), können wie folgt hergestellt werden:

Benzoin oder ein in geeigneter Weise substituiertes Benzoin, das nach dem von W.S. Ide und J.S. Buck in «Organic Reactions», Band IV, S. 629, beschriebenen Verfahren hergestellt worden ist, wird mit Thioharnstoff in am Rückfluss erhitztem Dimethylformamid oder anderen hochsiedenden polaren Lösungsmitteln kondensiert, wobei ein 4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazol erhalten wird. Ein ähnliches Kondensationsverfahren wird von P.M. Kochergin in Zhur. Obsheci Khim. 31 (1961) 1093, Chem. Abstr. 55, 23503f, beschrieben.

4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazole können auch durch Umsetzung von Benzoin oder substituierten Benzoinen mit Ammoniumthiocyanat bei niedrigen Temperaturen in polaren Lösungsmitteln, z.B. Äthanol oder 1-Propanol, hergestellt werden.

4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazole können ferner durch Erhitzen von 4,5-Diarylimidazolen mit Schwefel auf Temperaturen im Bereich von 150 bis 300°C mit oder ohne Lösungsmittel hergestellt werden. Als Lösungsmittel für diese Reaktion eignet sich beispielsweise Tetramethylsulfon. Dieses Verfahren ist analog der Umwandlung von 1-Methylbenzimidazol in 2-Mercapto-1-methylbenzimidazol, wie sie von A.V. El'tsov und K.M. Krivozheiko in Zh. Ob. Kh. 2 (1966) 189 beschrieben wird.

Der geeignete Rest R_1 kann durch Alkylieren von 4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazol mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, z.B. Äthyljodid oder 2,2,2-Trifluoräthyltrichlormethansulfonat, eingeführt werden. Diese Verfahren und die Verwendung anderer Alkylierungsmittel werden in den Beispielen beschrieben.

Ferner kann das 4,5-Diaryl-2-mercaptoimidazol mit Tetrafluoräthylen zu 4,5-Diaryl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazolderivaten umgesetzt werden. Ähnliche Additionsreaktionen von Tetrafluoräthylen und anderen fluorierten Olefinen werden von D.C. England und Mitarb. in J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 5116 und von K.E. Rapp und Mitarb. in J. Am. Chem. Soc. 72 (1950) 3642 beschrieben. In gewissen Fällen kann die Polyhalogenalkylkomponente dann chemisch weiter modifiziert werden. Beispielsweise können Imidazole, die den 2-(2-Brom-1,1,2-trifluoräthylthio)substituenten enthalten, durch Reduktion mit Tri-n-butylzinnhydrid oder anderen geeigneten Reduktionsmitteln in 2-(1,1,2-Trifluoräthylthio)imidazole umgewandelt werden. Für die Zwecke dieser Beschreibung werden Tetrafluoräthylen und andere verwendete fluorierte Olefine als Alkylierungsmittel angesehen.

Das 4,5-Diaryl-2-(subst.-thio)imidazol kann dann unter Verwendung von Oxydationsmittel wie m-Chlorperbenzoesäure gemäss R.C. Tweit u. Mitarb. «J. Med. Chem. 16 (1973) 1161, Natriummetaperjodat gemäss N.J. Leonard und C.R. Johnson «J. Org. Chem. 27 (1962) 282, Wasserstoffperoxyd gemäss P.M. Kochergin und M.N. Shchukina «J. Gen. Chem. U.S.S.R. 25 (1955) 2289 oder Kaliumpermanganat gemäss K.E. Rapp u. Mitarb., loc. cit., zu dem entsprechenden Sulfoxyd oder Sulfon oxydiert werden.

Der geeignete Substituent R_4 kann häufig durch direkte Alkylierung, Acylierung oder Sulfonylierung der Verbindungen der Formel I, in der R_4 Wasserstoff ist, eingeführt werden. Diese Reaktion kann in Abwesenheit oder Gegenwart einer Base, z.B. Kaliumcarbonat, Pyridin, Triäthylamin, Kalium-t-butoxyd oder Lithiummethyl, durchgeführt werden. Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel unter Verwendung des Reagens als Lösungsmittel oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. Dimethylformamid, Glyme, Tetrahydrofuran, Pyridin oder Methylchlorid, durchgeführt werden. Die Temperatur der Reaktion kann im Bereich von -78°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des gegebenenfalls im Überschuss als Lösungsmittel verwendeten Reagens liegen. Als Beispiele geeigneter Alkylierungs-, Acylierungs- und Sulfonylierungsmittel seien genannt: Alkylhalogenide, z.B. Methyljodid, Dimethylaminoäthylchlorid, Alkoxymethylhalogenide, z.B. Benzylloxymethylchlorid, Acyloxymethylhalogenide, z.B. Chlormethylpivalat, Dihydropyran, 2-Chlortetrahydrofuran, Alkylchloroformiate, z.B. Äthylchloroformiat, Alkylisocyanate, z.B. Methylisocyanat, Dialkylcarbamoylechloride, z.B. Diäthylcarbamoylechlorid, Dialkylthiocarbamoylechloride, z.B. Diäthylthiocarbamoylechlorid, Alkansäureanhydride und Alkanoylhalogenide, z.B. Essigsäureanhydrid, Aroylhalogenide, z.B. Benzoylchlorid, Alkansulfonylhalogenide, z.B. Methansulfonylchlorid, und Arylsulfonylhalogenide, z.B. Benzolsulfonylchlorid.

Es ist auch möglich, den R_4 -Substituenten einzuführen, indem zuerst ein 4,5-Diarylimidazol mit einem geeigneten Reagenz, z.B. Methyljodid, Allylbromid, 2-Dimethylaminoäthylchlorid, Benzylchlormethyläther, Dihydropyran, 2-Chlortetrahydrofuran oder Benzolsulfonylchlorid, umgesetzt wird. Das erhaltene 4,5-Diaryl-1-(subst.)imidazol wird dann mit einer starken Base, z.B. n-Butyllithium, und anschliessend mit einem fluorierten Alkylsulfonylhalogenid, -disulfid oder Sulfonsäureanhydrid behandelt. Typisch für diese Reagentien sind CF_3SCl , CF_3SSCF_3 und $(\text{CF}_3\text{SO})_2\text{O}$. Verbindungen der Formel I, in der $R_1 = \text{CF}_3$, werden zweckmässig nach diesem Verfahren hergestellt.

Verbindungen der Formel I, in der $R_4 = \text{Alkyl}$, können auch wie folgt hergestellt werden: Benzoin oder ein in geeigneter Weise substituiertes Benzoin wird mit N-Alkylthioharnstoff in am Rückfluss erhitztem Dimethylformamid oder einem anderen hochsiedenden polaren Lösungsmittel kondensiert, wobei ein 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-mercaptoimidazol erhalten wird. Die geeignete Gruppe R_1 kann dann in der oben beschriebenen Weise eingeführt werden.

Die Herstellung dieser Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert. In diesen Beispielen verstehen sich die Teile als Gewichtsteile, falls nicht anders angegeben.

Beispiel 1

1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenyl-2-trifluormethylthioimidazol

Ein Gemisch von 8,8 g (0,04 Mol) 4,5-Diphenylimidazol, 7,8 g (0,05 Mol) Benzylchlormethyläther, 13,8 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wurde

bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden zeigte das Dünnschichtchromatogramm einen einzelnen Produktfleck und etwas zurückgebliebenes Ausgangsmaterial. Nach Zusatz von weiteren 7,8 g (0,05 Mol) Benzylchlormethyläther wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das Dünnschichtchromatogramm nur eine Spur des Ausgangsmaterials. Das Gemisch wurde in 500 ml Wasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden dreimal mit Wasser zurückgewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 0,907 kg Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Gemischen von Toluol und Äthylacetat eluiert wurde. Mit Toluol/Äthylacetat im Verhältnis von 80:20 wurden 3,1 g (22,8%) des gewünschten 1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenylimidazols (aus Hexan umkristallisiert) vom Schmelzpunkt 97,5 bis 98,5°C eluiert.

Elementaranalyse: für $C_{22}H_{20}N_2O$

Berechnet:	C 81,15	H 5,92	N 8,23
Gefunden:	C 81,33	H 5,95	N 8,43

In einem mit einer Heizvorrichtung (heat gun) und unter Stickstoff getrockneten Glasgefäß wurde zu einem Gemisch von 1,7 g (5 mMol) 1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenylimidazol in 25 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Äther bei -78°C tropfenweise eine Lösung von 3,75 ml 1,6-molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan in 25 ml Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 15 Minuten bei -78°C gerührt, worauf 0,8 g (6 mMol) Trifluormethansulfonylchlorid (TOXIC) als Gas zugesetzt wurden. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei -78°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde zu 200 ml Wasser gegeben und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 200 g Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Nach Umkristallisation aus Hexan wurden 0,5 g (23%) Produkt vom Schmelzpunkt 97 bis 98°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{24}H_{19}F_3N_2OS$

Berechnet:	C 65,44	H 4,35	N 6,36
Gefunden:	C 65,62	H 4,53	N 6,38

Beispiel 2

1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Ein Gemisch von 3,5 g (0,01 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol, 2,1 g (0,013 Mol) Benzylchlormethyläther, 3,6 g (0,026 Mol) Kaliumcarbonat in 25 ml Dimethylformamid wurde 24 Stunden gerührt. Die Dünnschichtchromatographie ergab etwas Ausgangsmaterial, so dass weitere 0,5 g (0,003 Mol) Benzylchlormethyläther zugesetzt wurden und weitere 24 Stunden gerührt wurde. Das Gemisch wurde in Eiswasser gegossen, dreimal mit Äther extrahiert, und die Ätherschichten wurden dreimal mit Äther rückgespült. Die Ätherlösung wurde getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde an 200 g Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Nach Umkristallisation aus Hexan wurden 3,6 g (76,6%) eines weissen Produkts vom Schmelzpunkt 70 bis 70,5°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{25}H_{20}F_4N_2O_3S$

Berechnet:	C 63,55	H 4,27	N 5,93
Gefunden:	C 63,19	H 4,27	N 6,10

Beispiel 3

4,5-Diphenyl-1-äthoxycarbonyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Ein Gemisch von 1,76 g (5 mMol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 1,1 g (10 mMol) Äthylchloroformiat in 10 ml Pyridin wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Dünnschichtchromatographie ergab etwas Ausgangsmaterial, so dass weitere 0,6 g (5 mMol) Äthylchloroformiat zugesetzt wurden und weitere 24 Stunden gerührt wurde. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, mit Essigsäure neutralisiert und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden dreimal mit Wasser rückgespült, dann getrocknet und eingedampft. Die letzten Pyridinspuren wurden durch Pumpen bei 50°C (0,5 mm Hg) entfernt. Der Rückstand wurde an 150 g Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Hierbei wurden nach Umkristallisation aus Hexan 1,05 g (55%) weisses Produkt vom Schmelzpunkt 126,5 bis 127°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{20}H_{16}F_4N_2O_2S$

Berechnet:	C 56,60	H 3,80	N 6,60
Gefunden:	C 56,76	H 3,95	N 6,69
	C 56,78	H 3,88	N 7,01

Beispiel 4

1-Benzylloxymethyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol

Ein Gemisch von 1,92 g (5 mMol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol, 1,6 g (10 mMol) Benzylchlormethyläther und 2,8 g (20 mMol) Kaliumcarbonat in 20 ml Dimethylformamid wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Das wässrige Gemisch wurde dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden dreimal mit Wasser rückgewaschen, dann getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 150 g Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Nach Umkristallisation aus Hexan wurden 2,5 g (100%) weisses Produkt vom Schmelzpunkt 97,5 bis 98,5°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{23}H_{20}F_4N_2O_3S$

Berechnet:	C 59,52	H 4,00	N 5,55
Gefunden:	C 59,73	H 3,70	N 5,58

Beispiel 5

4,5-Diphenyl-1-(2-tetrahydropyranyl)-2-trifluormethylthioimidazol

Ein Gemisch von 27 g (0,122 Mol) 4,5-Diphenylimidazol, 21 g (0,25 Mol) Dihydropyran, 250 ml Äthylacetat und 4,0 g $BF_3 \cdot Et_2O$ wurde 5 Tage am Rückfluss erhitzt. Die nahezu klare Lösung wurde mit Äther verdünnt und filtriert, um 0,6 g unlösliches Ausgangsmaterial zu entfernen. Das Ätherfiltrat wurde mehrmals mit 10%igem $NaHCO_3$ gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Die Dünnschichtchromatographie ergab, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden war. Daher wurde das rohe Produkt an 0,907 kg Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde, das 20 bis 40% Äthylacetat enthielt. Das hierbei erhaltene reine 4,5-Diphenyl-1-(2-tetrahydropyranyl)imidazol wog 30,3 g (82%) und hatte einen Schmelzpunkt von 170 bis 171°C.

Elementaranalyse: für $C_{20}H_{20}N_2O$

Berechnet:	C 78,92	H 6,62	N 9,20
Gefunden:	C 78,57	H 6,89	N 9,07

In einem mit einer Heizvorrichtung (heat gun) und unter Stickstoff getrockneten Glasgefäß wurde zu einem Gemisch von 1,5 g (5 mMol) 4,5-Diphenyl-1-(2-tetrahydropyran-2-yl)imidazol in 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Äther bei -78°C tropfenweise eine Lösung von 3,75 ml (6 mMol) 1,6-molaren n-Butyllithium in Hexan in 20 ml Äther gegeben. Nach 15 Minuten wurde zur hellgelben Lösung tropfenweise bei -78°C eine Lösung von 1,2 g (6 mMol) Trifluormethylsulfid (TOXIC) in 10 ml Äther gegeben. Die dunkle Lösung wurde 1 Stunde bei -78°C und dann 30 Minuten (über Nacht ist nicht schädlich) bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zu Wasser gegeben und dreimal mit Äther extrahiert (pH-Wert der wässrigen Schicht etwa 6). Die Ätherextrakte wurden getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde an 150 g Kieselgel «SilicAR CC-7» chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Hierbei wurden nach Umkristallisation aus Hexan 0,55 g Produkt vom Schmelzpunkt $104-105^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Elementaranalyse: für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 Berechnet: C 62,36 H 4,74 N 6,93
 Gefunden: C 62,70 H 4,83 N 6,91

Beispiel 6

1-Äthoxycarbonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Zu einem eisgekühlten Gemisch von 1,5 g 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol in 20 ml Pyridin wurden 1,3 g Äthylchloroformiat gegeben. Der Reaktionsverlauf wurde durch Dünnschichtchromatographie überwacht. Zusätzliches Äthylchloroformiat (7,0 g, in 3 Portionen zugesetzt) und Erwärmen auf Raumtemperatur waren erforderlich, um die Reaktion zur Vollendung zu bringen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und der kristalline Feststoff isoliert und mit Wasser gewaschen. Hierbei wurden 1,2 g farbloses Produkt vom Schmelzpunkt 137 bis 139°C erhalten.

Elementaranalyse: für $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 Berechnet: C 52,17 H 3,07 N 6,09
 Gefunden: C 52,08 H 3,24 N 5,95

Beispiel 7

Gemisch von 1-Äthoxycarbonyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 1-Äthoxycarbonyl-5-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Zu einem Gemisch von 4 (oder 5)-(4-Fluorphenyl)-5-(oder 4)-phenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol (5,0 g, 0,014 Mol), Pyridin (2,2 g, 0,028 Mol) und Methylchlorid (75 ml) wurde tropfenweise Äthylchloroformiat (3,0 g, 0,028 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Zusätzliches Äthylchloroformiat (5 g, in drei Portionen zugesetzt) wurde zugegeben. Nach Zugabe jeder Portion des Äthylchloroformiat wurde das Gemisch 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (über MgSO_4) und eingengt. Der Rückstand wurde aus Methylcyclohexan umkristallisiert, wobei 4,3 g (72%) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 132 bis 135°C erhalten wurden. Das NMR-Spektrum ergab, dass das Produkt ein Gemisch der gewünschten Verbindungen war.

Elementaranalyse: für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 Berechnet: C 54,30 H 3,42 N 6,33
 Gefunden: C 54,67 H 3,70 N 6,32

Beispiel 8

4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1-methyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol

Ein Gemisch von 3,0 g (0,0071 Mol) 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol, 1,5 g (0,011 Mol) Methyljodid, 1,5 g (0,011 Mol) Kaliumcarbonat und 30 ml Dimethylformamid wurde 50 Stunden bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben gerührt. Das Gemisch wurde dann in Wasser gegossen. Nachdem das Öl kristallisiert war, wurde der Feststoff isoliert und mit Wasser gewaschen. Hierbei wurden 2,9 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 122 bis 124°C erhalten. Durch Umkristallisation aus 125 ml Heptan wurden 2,5 g (81%) farblose Prismen vom Schmelzpunkt 125 bis $126,5^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Elementaranalyse: für $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$
 Berechnet: C 49,77 H 2,78 N 6,45
 Gefunden: C 49,92 H 2,97 N 6,52

Beispiel 9

1-(N,N-Dimethylthiocarbonyl)-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Zu einer Lösung von 5,0 g (0,014 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol in 50 ml Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 15 ml 1,6-molare Lithiummethyllösung und anschließend eine Lösung von 5,5 g (0,045 Mol) Dimethylthiocarbonylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde einige Stunden am Rückfluss erhitzt und dann durch Eindampfen mit dem Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Äther und 1n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die Ätherschicht wurde mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann getrocknet und eingengt. Der Rückstand (7,8 g) wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde. Hierbei wurden 0,8 g Produkt vom Schmelzpunkt 133 bis $133,5^{\circ}\text{C}$ erhalten (aus Methylcyclohexan umkristallisiert).

Elementaranalyse: für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{S}_2$
 Berechnet: C 54,67 H 3,87 N 9,57
 Gefunden: C 54,30 H 3,84 N 9,38

Beispiel 10

1-(N,N-Diäthylcarbonyl)-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Ein Gemisch von 2,0 g (0,006 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 10,0 g (0,074 Mol) Diäthylcarbonylchlorid wurde 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Diäthylcarbonylchlorid wurde unter hohem Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde und 1,5 g Produkt vom Schmelzpunkt 108 bis 109°C (aus Methylcyclohexan) erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 Berechnet: C 58,54 H 4,66 N 9,31
 Gefunden: C 58,33 H 4,72 N 9,27

Beispiel 11

N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol-1-carboxamid

Zu einer Lösung von 15,0 g (0,263 Mol) Methylisocyanat und 5,0 g (0,014 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol in 50 ml Tetrahydrofuran wurde eine katalytische Menge Kalium-t-butoxyd gegeben. Die Reaktionslösung wurde einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Eindampfen im Rotationsverdampfer

eingengt. Der Rückstand wurde mit Äther und 1*n*-Salzsäure ausgeschüttelt. Die Ätherschicht wurde mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Petroläther verrieben und isoliert, wobei 4,8 g Kristalle erhalten wurden. Eine Probe von 2,5 g wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Chloroform eluiert wurde und 1,3 g kristallines Produkt (aus Methylcyclohexan) vom Schmelzpunkt 107 bis 108,5°C erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $C_{21}H_{18}F_4N_2O_2S$
 Berechnet: C 54,07 H 3,86 N 12,01
 Gefunden: C 54,19 H 3,86 N 11,92
 C 54,09 H 3,91 N 12,01

Beispiel 12

1-Benzoyloxycarbonyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Zu einer Lösung von 5,0 g (0,014 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol in 50 ml Glyme wurden 1,7 g (0,015 Mol) Kalium-*t*-butoxyd gegeben. Das Gemisch wurde gekühlt, worauf eine Lösung von 5,0 g (0,029 Mol) Benzylchloroformiat in 25 ml Glyme tropfenweise zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden gewaschen, dann getrocknet und eingengt, wobei 12,1 g Kristalle erhalten wurden. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde. Hierbei wurden 2,1 g farblose Kristalle (aus Hexan) vom Schmelzpunkt 110 bis 111°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{25}H_{18}F_4N_2O_2S$
 Berechnet: C 61,73 H 3,73 N 5,76
 Gefunden: C 61,85 H 3,82 N 5,62

Beispiel 13

4,5-Bis(4-Fluorphenyl)-1-(*p*-ivaloyloxymethyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol

Zu einer Lösung von 5,0 g (0,012 Mol) 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylsulfonyl)imidazol in 50 g Glyme wurden 1,7 g (0,015 Mol) Kalium-*t*-butoxyd und anschliessend eine Lösung von 4,6 g (0,031 Mol) Chlormethylpivalat in 25 ml Glyme tropfenweise und eine katalytische Menge Kaliumjodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht am Rückfluss erhitzt und dann auf Wasser gegossen. Das wässrige Gemisch wurde mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden gewaschen, dann getrocknet und eingengt, wobei 13,4 g rohes öliges Produkt erhalten wurden. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde und 4,1 g Kristalle vom Schmelzpunkt 121 bis 123,5°C (aus Methylcyclohexan) erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $C_{23}H_{20}F_6N_2O_4S$
 Berechnet: C 51,69 H 3,75 N 5,24
 Gefunden: C 52,10 H 3,80 N 5,10

Beispiel 14

1-Benzolsulfonyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Zu einer gerührten Lösung von 7,0 g (0,02 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol in 50 ml Glyme wurden bei 0°C 3,4 g (0,03 Mol) Kalium-*t*-butoxyd gegeben. Das Gemisch wurde 5 Minuten bei 0°C gerührt, worauf eine Lösung von 5,3 g (0,03 Mol) Benzolsulfonylchlorid in 50 ml Glyme tropfenweise zugesetzt wurde. Das

Gemisch wurde 1 Stunde bei 0°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Eiswasser gegossen und das rohe feste Produkt isoliert und mit Wasser und Hexan gewaschen, wobei 12,4 g eines lohfarbenen Feststoffs erhalten wurde. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde und 7,2 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 171,5 bis 172,5°C (aus Methylcyclohexan) erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $C_{23}H_{16}F_4N_2O_2S_2$
 Berechnet: C 56,09 H 3,27 N 5,69
 Gefunden: C 56,45 H 3,32 N 5,65

Beispiel 15

1-Acetyl-4,5-diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

Ein Gemisch von 1,8 g (0,005 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 25 ml Essigsäureanhydrid wurde 7 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann gekühlt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der grösste Teil des Essigsäureanhydrids und der Essigsäure wurde unter vermindertem Druck (etwa 0,5 mm Hg) entfernt. Der weisse feste Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde und 0,8 g weisses Produkt vom Schmelzpunkt 143-144°C (aus Hexan) erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $C_{19}H_{14}F_4N_2OS$
 Berechnet: C 57,86 H 3,58 N 7,10
 Gefunden: C 57,80 H 3,47 N 7,25

Beispiel 16

4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)-1-(2-tetrahydrofuran)imidazol

Zu einer gerührten Lösung von 1,8 g (0,005 Mol) 4,5-Diphenyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol und 5 g (0,05 Mol) Triäthylamin in 20 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise bei Raumtemperatur eine Lösung von 2-Chlor-tetrahydrofuran gegeben, die hergestellt worden war, indem man 2,4 g (0,018 Mol) Sulfurylchlorid zu 30 ml Tetrahydrofuran gab und wartete, bis das exotherme Reaktionsgemisch wieder Raumtemperatur erreicht hatte. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser gegossen, das Natriumbicarbonat im Überschuss enthielt. Das wässrige Gemisch wurde mit Methylchlorid extrahiert, das getrocknet und eingengt wurde. Der kristalline Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde und 1,6 g Produkt vom Schmelzpunkt 145-146°C erhalten wurden (aus Methylcyclohexan).

Elementaranalyse: für $C_{27}H_{18}F_4N_2OS$
 Berechnet: C 59,71 H 4,30 N 6,63
 Gefunden: C 60,05 H 4,41 N 6,66

Beispiel 17

1-Benzolsulfonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)-2-(trifluormethylthio)imidazol

a) Zu einem gerührten Gemisch von 10,0 g (0,04 Mol) 4,5-Bis(4-fluorphenyl)imidazol und 4,8 g (0,043 Mol) Kalium-*t*-butoxyd in 150 ml Glyme wurde bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 7,6 g (0,043 Mol) Benzolsulfonylchlorid in 25 ml Glyme gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 0°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Eiswasser gegossen und der Feststoff isoliert und an der Luft getrocknet, wobei 15,2 g Produkt vom Schmelzpunkt 182-175°C erhalten wurde. Durch Umkristallisation aus Toluol/Methylcyclohexan wurden 12,3 g 1-Benzolsulfonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)imidazol

in Form eines weissen Feststoffs vom Schmelzpunkt 181 bis 182°C erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{21}H_{14}F_2N_2O_2S$

Berechnet:	C 63,63	H 3,56	N 7,07
Gefunden:	C 63,47	H 3,63	N 6,97

b) Zu einer gerührten Suspension von 5,9 g (0,015 Mol) 1-Benzolsulfonyl-4,5-bis(4-fluorphenyl)imidazol und 1,9 g (0,016 Mol) Tetramethyläthylendiamin in 75 ml Äther wurde bei -78°C unter Stickstoff tropfenweise eine Lösung von 10 ml (0,016 Mol) 1,6-molarer n-Butyllithiumlösung in 30 ml Äther gegeben. Das Gemisch wurde weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt, worauf eine Lösung von 3,3 g (0,016 Mol) Trifluormethyldisulfid in 25 ml Äther tropfenweise zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei -78°C und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Einige ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung wurden vorsichtig zugesetzt, worauf das gesamte Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter gegossen wurde, der 200 ml Wasser und 50 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung enthielt. Das wässrige Gemisch wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden getrocknet und eingeengt, wobei ein rohes Produkt erhalten wurde. Dieses Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit Toluol eluiert wurde und 2,7 g 1-Benzolsulfonyl-4,5-bis(3-fluorphenyl)-2-(trifluormethylthio)imidazol in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt $154-155^{\circ}\text{C}$ (aus Methylcyclohexan/Hexan) erhalten wurden.

Elementaranalyse: für $C_{22}H_{13}F_5N_2O_2S_2$

Berechnet:	C 53,22	H 2,64	N 5,64
Gefunden:	C 53,79	H 2,93	N 5,67
	C 53,40	H 2,75	N 5,70

Eine kleine Probe wurde durch Rühren in Äthanol, das mit trockenem Ammoniak gesättigt war, in 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-(trifluormethylthio)imidazol umgewandelt, das

durch Vergleich mit authentischem Material, das in anderer Weise hergestellt worden war, identifiziert wurde.

Beispiel 18

4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1-isopropyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthylthio)imidazol

a) Ein Gemisch von 30 g (0,121 Mol) 4,4'-Difluorbenzoin, 14,3 g (0,121 Mol) N-Isopropylthioharnstoff und 100 ml Dimethylformamid wurde am Rückfluss durch Molekularsieve 5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das kristalline Produkt isoliert, mit DMF/Wasser und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 22,7 g 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1-isopropylimidazol-2-thiol als blassgelber Feststoff vom Schmelzpunkt $308-312^{\circ}\text{C}$ erhalten wurden.

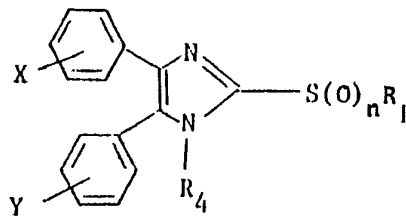
b) Zu einem Gemisch von 10 g (0,03 Mol) des vorstehend genannten Thiols, 1,2 g (0,012 Mol) Diisopropylamin und 100 ml Dimethylformamid in einem Druckgefäss wurden 6,1 g (0,061 Mol) Tetrafluoräthylen gegeben. Das Gemisch wurde 8 Stunden bei 50°C geschüttelt, gekühlt und entspannt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen. Das feste Produkt wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, wobei 11,5 g rohes Produkt vom Schmelzpunkt $94-103^{\circ}\text{C}$ erhalten wurden. Durch Reinigung durch Umkristallisation aus Heptan wurden 8,5 g Produkt vom Schmelzpunkt $105,5-107^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Elementaranalyse: für $C_{20}H_{16}F_6N_2S$

Berechnet:	C 55,81	H 3,75	N 6,51
Gefunden:	C 55,78	H 3,80	N 6,89

Unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien wurden nach den in den Beispielen 1 bis 18 beschriebenen Verfahren die in Tabelle I genannten Verbindungen hergestellt.

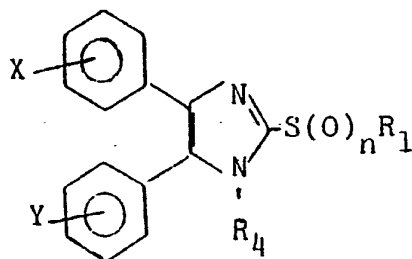
TABELLE I



Beispiel	X	Y	R ₁	R ₄	n	Schmelzpunkt, °C
19	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₃	0	100-101,5°
20	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃	0	74-75°
21	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	102,5-104°
22	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂	0	89,5-91,5°
23	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃	2	135,5-137°
24	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	123-124,5°
25	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	69,5-71°
26	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂	2	89,5-91°
27	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2	105-107,5°
28	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃	0	132-4°
29	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃	2	159-160°
30	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	CH ₃	2	161-2°
31	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₂ CH ₂ F	CH ₃	2	144,5-145°
32	H	H	CF ₂ CHF ₂	SO ₂ CH ₃	0	167-8°
33	H	H	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	0	63-63,5
34	H	H	CF ₂ CHF ₂	C(O)C ₆ H ₅	0	125-7°

Weitere Verbindungen, die nach den vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden konnten, sind nachstehend in Tabelle II genannt.

TABELLE II



X	Y	R ₁	R ₄
4-F	4-F	CF ₃	H ₃ C ₂ OCO
4-F	4-F	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	H ₃ C ₂ OCO
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	2-Tetrahydropyranyl
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	ØCH ₂ OCH ₂
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CFCF ₂	H ₃ C ₂ OCO
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CFCF ₂	ØCH ₂ OCH ₂
4-Cl	4-Cl	HCF ₂	H ₃ COCO

TABELLE II (Fortsetzung)

X	Y	R ₁		n
4-n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉	HCF ₂	CH ₃ OCH ₂	
4-CF ₃	4-CF ₃	CH ₃	ØCH ₂ OCH ₂	
3-F	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	2-Tetrahydropyranyl	
4-C ₂ H ₅ O	4-C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	H ₅ C ₂ OCO	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	HCF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	
4-CH ₃ O	3-F	CH ₂ =CH-CH ₂	H ₅ C ₂ OCO	
4-F	4-F	HCl ₂ CF ₂	2-Tetrahydropyranyl	
2-Cl	2-Cl	HCF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	
4-F	4-F	CF ₃	(CH ₃) ₂ CH	
4-Cl	4-Cl	CF ₃	CH ₃ CH ₂	
3-Cl	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	
4-F	4-F	n-C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅ OCO	0
4-F	4-F	CH ₃ C(O)CH ₂	ØCH ₂ OCH ₂	0
4-F	4-F	CH ₃ SCH ₂	CH ₃ OCO	0
4-F	4-F	CF ₃ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-F	4-F	CH ₂ =CH	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₆ H ₁₃	2
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	CH ₃ NHCO	0
4-F	4-F	CF ₃	(CH ₃) ₂ NCO	0
4-NH ₂	4-NH ₂	CHF ₂ CF ₂	CH ₃	0
4-(CH ₃) ₂ N	4(CH ₃) ₂ N	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO	0
4-NO ₂	4-NO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ S	4-CH ₃ SO ₂	CHF ₂ CF ₂	C ₂ H ₅ OCO	0
4-CH ₃ SO ₂	4-CH ₃ SO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
3,4-Methylenedioxy	3,4-Methylenedioxy	CHF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	0
3,4-diCl	H	CHF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO	0
4-F	4-F	CF ₃	CH ₃ CH ₂ OCH CH ₃	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₃ H ₇ OCH ₂	0
4-F	4-F	CF ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)OCH ₂	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₄ H ₉ OC(O)	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₆ H ₁₃ NHC(O)	0
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₅ H ₁₃ C(O)	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ C(O)	0
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₄ H ₉ SO ₂	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	0

Die gegen Arthritis wirksamen Mittel und Analgetika gemäss der Erfindung können zur Behandlung der Arthritis und/oder zur Schmerzlinderung auf jedem Weg verabreicht werden, auf dem der Wirkstoff mit dem Wirkungsort des Mittels im Körper eines Warmblüters in Berührung gebracht wird. Die Verbindungen der Formel I sind gegen Arthritis wirksam, und darüber hinaus können einige zur Schmerzlinderung verwendet werden. Sie können mit allen üblichen Mitteln, die für die Verwendung in Verbindung mit Medikamenten verfügbar sind, entweder als einzelne Medikamente oder in einer Kombination von Medikamenten verabreicht werden. Sie können allein verabreicht werden, werden jedoch im allgemeinen mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht, der auf der Grundlage des gewählten Darreichungsweges und der üblichen pharmazeutischen Praxis ausgewählt ist.

Die verabreichte Dosis ist natürlich verschieden in Abhängigkeit von bekannten Faktoren wie pharmakodynamische Eigenschaften des jeweiligen Mittels und von seiner Art und seinem Darreichungsweg, vom Alter, Gesundheitszustand und Gewicht des Empfängers, von der Art und der Intensität der Symptome, der Art einer gleichzeitigen Behandlung, der Häufigkeit der Behandlung und von der gewünschten Wirkung. Im allgemeinen kann eine Tagesdosis des aktiven Ingredients etwa 0,001 bis 40 mg pro kg Körpergewicht betragen. Gewöhnlich werden mit 0,005 bis 2' mg, vorzugsweise mit 0,01 bis 4 mg pro kg pro Tag in zwei bis vier über den Tag verteilten Dosen oder in einer Form, bei der die Freigabe über einen längeren Zeitraum erfolgt, die gewünschten Ergebnisse erhalten.

Die für die innere Verabreichung geeigneten Arzneiformen (Mittel) enthalten etwa 0,1 bis 500 mg aktives Ingredient pro Einheit. In diesen Arzneimittelzubereitungen ist das aktive Ingredient gewöhnlich in einer Menge von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, vorhanden.

Das aktive Ingredient kann oral in Form von festen Arzneimitteln, z.B. Kapseln, Tabletten und Pulver, oder in flüssigen Arzneimitteln, z.B. Elixieren, Sirupen und Suspensionen, verabreicht werden. Es kann auch parenteral in Form von sterilen flüssigen Arzneimitteln verabreicht werden.

Gelatinekapseln enthalten das aktive Ingredient und pulverförmige Träger, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit, Stärke, Cellulosederivate, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Ähnliche Streckmittel können zur Herstellung gepresster Tabletten verwendet werden. Sowohl Tabletten als auch Kapseln können als Produkte mit Freigabe des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum hergestellt werden, bei denen der Wirkstoff stetig über einen Zeitraum von Stunden abgegeben wird. Gepresste Tabletten können mit Zucker oder einer Folie umhüllt werden, um einen etwaigen unangenehmen Geschmack zu maskieren und die Tablette gegen die Atmosphäre zu schützen, oder sie können für einen selektiven Zerfall im Magenarmtrakt mit einem enterischen Überzug versehen werden.

Flüssige Arzneimittelformen für die orale Verabreichung können Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten, um dem Patienten die Einnahme angenehmer zu gestalten.

Im allgemeinen sind Wasser, geeignete Öle, Kochsalzlösung, wässrige Dextrose (Glucose) und verwandte Zuckertlösungen und Glykole, z.B. Propylenglykol oder Polyäthylenglykole, als Träger für parenterale Lösungen geeignet. Lösungen für die parenterale Verabreichung enthalten vorzugsweise ein wasserlösliches Salz des aktiven Ingredients, geeignete Stabilisierungsmittel und, falls erforderlich, Puffersubstanzen. Antioxydantien, z.B. Natriumbisulfit, Natriumsulfit oder Ascorbinsäure entweder allein

oder kombiniert sind geeignete Stabilisierungsmittel. Ferner werden Citronensäure und ihre Salze und Natrium-EDTA verwendet. Ausserdem können parenterale Lösungen Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid, Methyl- oder Propylparaben und Chlorbutanol, enthalten.

Geeignete pharmazeutische Träger werden in «Remington's Pharmaceutical Sciences» von E.W. Martin, einem Standard-Nachschlagewerk für dieses Gebiet, beschrieben.

Geeignete Arzneimittelformen für die Verabreichung der Verbindungen gemäss der Erfindung werden nachstehend beschrieben.

Eine grosse Zahl von Einheitskapseln wird durch Füllen üblicher zweiteiliger Hartgelatine-kapseln mit je 50 mg des pulverförmigen aktiven Ingredients, 110 mg Lactose, 32 mg Talkum und 8 mg Magnesiumstearat hergestellt.

Ein Gemisch des aktiven Ingredients in Sojabohnenöl wird hergestellt und mit einer Verdrängerpumpe in Gelatine gespritzt, wobei Weichgelatine-kapseln, die je 50 mg des aktiven Ingredients enthalten, gebildet werden. Die Kapseln werden in Petroläther gewaschen und getrocknet.

Eine grosse Zahl von Tabletten wird nach üblichen Verfahren so hergestellt, dass eine Tablette 50 mg aktives Ingredient, 7 mg Äthylcellulose, 0,2 mg kolloidales Siliciumdioxid, 7 mg Magnesiumstearat, 11 mg mikrokristalline Cellulose, 11 mg Maisstärke und 98,8 mg Lactose enthält. Zur Verbesserung des Geschmacks oder zur Verzögerung der Resorption können geeignete Überzüge aufgebracht werden.

Eine für die Verabreichung durch Injektion geeignete parenterale Zubereitung wird durch Verrühren von 1,5 Gew.-% des aktiven Ingredients in 10 Vol.-% Propylenglykol und Wasser hergestellt. Die Lösung wird durch Filtration sterilisiert.

Eine wässrige Suspension für die orale Einnahme wird so hergestellt, dass je 5 ml die folgenden Bestandteile enthalten: 10 mg feinteiliges aktives Ingredient, 500 mg Gummi arabicum, 5 mg Natriumbenzoat, 1,0 g Sorbitlösung U.S.P., 5 mg Natriumsaccharin und 0,025 ml Vanillentinktur.

Eine für die Verabreichung durch Injektion geeignete parenterale Zubereitung wird durch Auflösen von 1 Gew.-% des aktiven Ingredients in Kochsalzlösung für Injektion (U.S.P. XV) und Einstellung der Lösung auf einen pH-Wert zwischen 6 und 7 hergestellt. Die Lösung wird durch Filtration sterilisiert.

Um die entzündungshemmenden Wirkungen von Verbindungen dieser Reihe und von Standard-Medikamenten zu ermitteln und zu vergleichen, wurde ein Versuch auf der Grundlage eines Standardmodells der Arthritis durchgeführt, bei dem gute Übereinstimmung mit der Wirkung beim Menschen besteht. Das Modell ist die mit Adjuvans ausgelöste Arthritis bei Ratten. In Federation Proceedings, Band 32, Nr. 2 1973 «Models for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthritis» — Symposium of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics — wird festgestellt: «Die durch intradermale Injektion einer Suspension von Mycobacterium tuberculosis in Mineralöl (Adjuvans) hervorgerufene Polyarthritis bei Ratten wird in grossem Umfange für die Auswahl von Medikamenten von möglicher Eignung bei rheumatoider Arthritis verwendet».

Männliche Charles River Lewis-Ratten (130-150 g) erhalten durch subkutane Injektion in den Plantarbereich der rechten Hinterpfote 0,1 ml Adjuvans (Difco, durch Hitze getötetes, gefriergetrocknetes, in Mineralöl suspendiertes Mycobacterium butyricum, 5 mg/ml).

20 Vergleichstieren ohne Arthritis wird das Mineralöl injiziert. Die Tiere werden zwei Wochen gehalten, damit die Arthritis sich entwickeln kann. Das Volumen der Pfoten (linke Hinterpfote, die keine Injektion erhielt) wird gemessen.

sen. Die Ratten, denen das Adjuvans injiziert wurde, werden ausgewählt und in Behandlungsgruppen von je 10 Tieren mit gleicher Schwere der Krankheit eingeteilt. Aus den Kontrolltieren ohne Arthritis werden zwei Gruppen von je 10 Tieren gebildet. Die Ratten erhalten orale Dosen der Verbindung oder Polyvinylalkohol-Gummi arabicum (1% Polyvinylalkohol, 5% Gummi arabicum U.S.P., 0,5% Methylparaben) (10 ml/kg) mit dem Trinkwasser an diesem Tag und an den sechs folgenden Tagen. Einen Tag nach der letzten Dosis wird das Pfortenvolumen (linke Hinterpfote, die keine Injektion erhielt) mit einem Volumendifferentialmesser «Ugo Basile», Modell 7101, gemessen.

Mittleres Pfortenvolumen (cm ³) der Kontrolltiere mit Arthritis	–	Mittleres Pfortenvolumen (cm ³) der behandelten Gruppe	
			× 100
Mittleres Pfortenvolumen (cm ³) der Kontrolltiere mit Arthritis	–	Mittleres Pfortenvolumen der Kontrolltiere ohne Arthritis	

= prozentuale Abnahme gegenüber dem mittleren Pfortenvolumen der Vergleichstiere.

Dosis-Wirkung-Regressionen (dose-response regression lines) der prozentualen Verminderung werden auf halblogarithmischem Papier nach Augenmass gezeichnet, und die Verminderung bei der ED₅₀ gegenüber dem Pfortenvolumen der Kontrolltiere wird durch Betrachtung festgestellt. Die Werte für einige Verbindungen gemäss der Erfindung sind in Tabelle III zusammengestellt.

Verbindungen aus dieser Reihe haben die vielfache Wirkung von Aspirin und Ibuprofen bei der Behandlung der mit Adjuvans hervorgerufenen Arthritis bei Ratten. Viele Verbindungen sind wirksamer als Phenylbutazon, und zwei Verbindungen sind bei diesem Testsystem wirksamer als Indomethacin.

TABELLE III

Mit Adjuvans hervorgerufene, etablierte Arthritis bei Ratten (A.A.)

Verbindung von Beispiel Nr.	A.A. ED ₅₀ * mg/kg
1	> 10 (34% bei 10 mg/kg)
2	3,7
3	2,3
4	1,3
5	18
6	0,15
7	0,65
8	1,0
9	< 15 (53% bei 15 mg/kg)
11	1,8
12	< 25 (69% bei 25 mg/kg)
13	1,2
14	~35
15	0,9
16	2,7
17	0,18
18	10
19	2,3
20	3,0
21	14
22	1,3
23	4,8
24	> 9 (33% bei 9 mg/kg)
25	5,0
26	2,0
27	< 7 (76% bei 7 mg/kg)
28	2,1
29	> 3 (33% bei 3 mg/kg)
31	> 20 (36% bei 20 mg/kg)
32	~21
34	2,3
Indomethacin	0,3
Phenylbutazon	10
Ibuprofen	100
Aspirin	305

* Ermittelt als prozentuale Verminderung des Pfortenvolumens gegenüber den Kontrolltieren.